

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP00/05969



REC'D. 01 SEP 2000

Europäisches Patentamt
GD1 - Dienststelle Berlin

18. AUG. 2000

Anl.:

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

4

Aktenzeichen: 199 29 715.0**Anmeldetag:** 24. Juni 1999**Anmelder/Inhaber:** Schering Aktiengesellschaft, Berlin/DE

Bezeichnung: 11 β -langkettig-substituierte Estratriene, Verfahren zur Herstellung, pharmazeutische Präparate, die diese 11 β -langkettig-substituierten Estratriene enthalten, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln

IPC: C 07 J, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

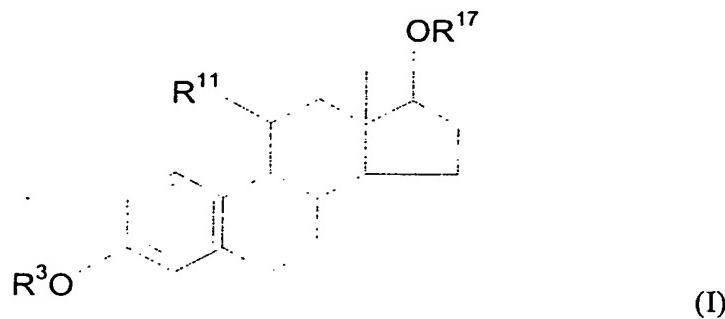
München, den 24. Juli 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
 Im Auftrag

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

11 β -langkettig-substituierte Estratriene, Verfahren zur Herstellung, pharmazeutische Präparate, die diese 11 β -langkettig-substituierten Estratriene enthalten, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die vorliegende Erfahrung betrifft 11 β -langkettig-substituierte Estratriene der allgemeinen Formel I



worin

R³ ein Wasserstoffatom, einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Teilformel R^{3'}—C(O)—, worin R^{3'} ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest ist, bedeutet,

R¹¹ einen Rest der Formel —A-B-Z-R²⁰ bedeutet,

worin

A für eine direkte Bindung und

B für eine gerad- oder verzweigtkettige Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylengruppe mit 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen oder

A für einen Phenylrest und

B für eine Methylen-, Ethylen-, Propylen- oder Trimethylengruppe oder

A für einen Phenoxyrest, wobei dieser über ein Kohlenstoffatom an das 11-Kohlenstoffatom des Steroids gebunden ist, und

B für eine Ethylengruppe

stehen, und

Z für —NR²¹- und R²¹ für eine C₁-C₃-Alkylgruppe stehen,

wobei R²⁰

ein Wasserstoffatom,

eine gerad- oder verzweigtkettige Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, wobei, wenn A eine direkte Bindung ist, R²⁰ und R²¹ aber beide nicht gleichzeitig Methyl, und, wenn A ein Phenoxyrest ist, R²⁰ und R²¹ beide nicht gleichzeitig jeweils Methyl oder Ethyl bedeuten, oder eine der Gruppierungen

-D-C_nF_{2n+1}, wobei D eine gerad- oder verzweigtkettige Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylengruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und n eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist,

D-Aryl, wobei D die bereits angegebene Bedeutung hat und Aryl für einen gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierten Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl- oder einen Heteroarylrest steht,

-L-CH=CF-C_pF_{2p+1}, wobei L eine gerad- oder verzweigtkettige Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylengruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen und p eine ganze Zahl von 1 bis 7 ist,

wobei in den drei vorstehenden Fällen in D bzw. L eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom, eine Sulfon- oder Sulfoxidgruppe ersetzt sein kann,

-D-O-(CH₂)_q-Aryl, wobei D und Aryl die bereits angegebenen Bedeutungen haben und q 0, 1, 2 oder 3 ist,

-D-O-(CH₂)_r-C_nF_{2n+1}, wobei D und n die bereits angegebenen Bedeutungen haben und r für eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht,
bedeutet,

wobei außerdem in allen betreffenden vorstehenden Fällen R²¹ gemeinsam mit D unter Einschluß des Stickstoffatoms einen dann in 2- oder 3-Stellung substituierten Pyrrolidinring bilden kann,

oder

wenn A eine direkte Bindung oder ein Phenoxyrest ist,

R²⁰ und R²¹ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Kettengliedern, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält und gegebenenfalls substituiert ist,
bilden, und

R^{17} ein Wasserstoffatom oder einen Rest der Teilformel $R^{17'}-C(O)-$, worin $R^{17'}$ ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen ist.

Die erfindungsgemäßen substituierte-Estratriene weisen als R^3 vorzugsweise ein Wasserstoffatom auf. Die Hydroxygruppe kann aber auch mit einem gerad- oder verzweigtkettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, wie z.B. einer Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl-, Heptyl-, Hexyl- oder Octylrest verethert oder mit einem Acylrest $R^{3'}-C(O)-$, worin $R^{3'}$ ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest ist, verestert sein.

Für den Substituenten R^{17} kann ein Wasserstoffatom oder einen Rest der Teilformel $R^{17'}-C(O)-$ stehen, worin $R^{17'}$ ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen ist. Ein Wasserstoffatom ist für R^{17} bevorzugt. Der Kohlenwasserstoffrest kann beispielsweise die Bedeutung eines Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl-, Heptyl-, Hexyl- oder Octylrestes haben.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I steht A für eine direkte Bindung, einen Phenylen- oder Phenyleneoxyrest, wobei letzterer über eines seiner Kohlenstoffatome an das Kohlenstoffatom 11 des Steroidgerüstes gebunden ist.

Beim einem Arylrest, der gegebenenfalls substituiert sein kann, handelt es sich im Sinne der vorliegenden Erfindung um einen Phenyl-, 1- oder 2-Naphthylrest; der Phenylrest ist bevorzugt. Wenn nicht ausdrücklich erwähnt, schließt Aryl immer auch einen Heteroarylrest mit ein. Beispiele für einen Heteroarylrest sind der 2-, 3- oder 4-Pyridinyl-, der 2- oder 3-Furyl-, der 2- oder 3-Thienyl-, der 2- oder 3-Pyrrolyl, der 2-, 4- oder 5-Imidazolyl-, der Pyrazinyl-, der 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl- oder 3- oder 4-Pyridazinylrest.

Wenn R^{20} und R^{21} mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Kettengliedern, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält, ist dies insbesondere ein Pyrrolidin-, Piperidin-, Morphin- oder Piperazinring.

Als Substituenten für den Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- und Heteroarylalkylrest seien beispielsweise ein Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C_{1-3} -alkyl)- oder Di(C_{1-3} -alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di(aralkyl)amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind (Aralkyl siehe oben bei R^{20} und R^{31}) oder der 1-Methoxyacetylaminorest genannt.

Das Schwefelatom in der Seitenkette kann als einfache Schwefelbrücke (Sulfid), als Sulfon oder Sulfoxid vorliegen.

Als spezifische Seitenketten seien genannt

- $(CH_2)_5N(CH_3)-(CH_2)_3-S-(CH_2)_3C_2F_5$
- $(CH_2)_5NH-(CH_2)_3-S-(CH_2)_3C_2F_5$
- $(CH_2)_5N(CH_3)-(CH_2)_3-S-CH_2-2-Pyridyl$
- $(CH_2)_5N(CH_3)-(CH_2)_3-SO-CH_2-2-Pyridyl$
- $(CH_2)_5N(CH_3)-(CH_2)_3-S-CH_2-p-CF_3-Phenyl$
- $(CH_2)_5N(CH_3)-(CH_2)_3-SO-CH_2-p-CF_3-Phenyl$
- $(CH_2)_5-[2-Pyrrolidin-1-yl]-CH_2-S-p-CF_3-Phenyl$
- $(CH_2)_5-[2-Pyrrolidin-1-yl]-CH_2-SO-p-CF_3-Phenyl$
- p-Phenylen- $(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_3-S-(CH_2)_3C_2F_5$
- p-Phenylen- $(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_3-SO-(CH_2)_3C_2F_5$
- p-Phenylen- $(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_3-S-CH_2-2-Pyridyl$
- p-Phenylen- $(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_3-SO-CH_2-2-Pyridyl$
- p-Phenylen- $(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_3-S-CH_2-p-CF_3-Phenyl$
- p-Phenylen- $(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_3-SO-CH_2-p-CF_3-Phenyl$

- $(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3C_2F_5$
- $(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_6C_2F_5$
- $(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_7C_2F_5$
- $(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_8C_2F_5$
- $(CH_2)_6N(CH_3)(CH_2)_6C_2F_5$

-(CH₂)₆N(CH₃)(CH₂)₇C₂F₅
-(CH₂)₆N(CH₃)(CH₂)₈C₂F₅
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₂C₄F₉
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃C₆F₁₃
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃C₈F₁₇
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₆C₄F₉
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₆C₆F₁₃
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₆C₈F₁₇
-(CH₂)₅N(CH₃)H
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₉H
-(CH₂)₅N(CH₃)CH₂CH=CF-C₂F₅
-(CH₂)₅N(CH₃)CH₂CH=CF-C₃F₇
-(CH₂)₅N(CH₃)CH₂CH=CF-C₅F₁₁
-(CH₂)₅N(CH₃)CH₂CH=CF-C₇F₁₅
-(CH₂)₅-1-Pyrrolidinyl
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃OPhenyl
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃OBenzyl
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃O(CH₂)₃C₂F₅
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃CH(CH₃)₂
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃-Pyridyl
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃-Phenyl
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₂-p-Tolyl
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₂-p-Ethoxyphenyl
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃-p-Tolyl
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃-p-Chlorphenyl
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃-O-CH₂-Phenyl
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₂-O-p-Br-Phenyl
-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₂-O-p-CF₃-Phenyl

Die vorliegende Erfindung betrifft unter anderen die folgenden Verbindungen:

11 β -[5-(Methyl{3-[{(4,4,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{(5-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(2S)-2-{{4-(Trifluormethyl)phenyl}sulfanylmethyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(2S)-2-{{4-(Trifluormethyl)phenyl}sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-nonyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(9,9,10,10,10-pentafluor-decyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{6-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{6-[methyl-(9,9,10,10,10-pentafluor-decyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -(5-(methyl-amino)-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -(5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-tridecafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluor-undecyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluor-hexyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(7,7,8,8,8-pentafluor-octyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{6-[methyl-(7,7,8,8,8-pentafluor-octyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluor-decyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,12-tridecafluor-dodecyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,14-heptadecafluor-tetradecyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3,4,4,5,5,5-hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Dodecafluor-oct-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-hexadecafluor-dec-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(3-phenoxy-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3-Benzylxy-propyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyloxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[9-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfinyl)-nonyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(2-p-tolyl-ethyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-{{2-(4-Ethoxy-phenyl)-ethyl]-methyl-amino}-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(3-phenyl-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
11 β -{5-[methyl-(3-pyridin-3-yl-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
11 β -{5-[methyl-(3-p-tolyl-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
11 β -(5-{[3-(4-Chlor-phenyl)-propyl]-methyl-amino}-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
11 β -(5-{[3-(4-Ethoxy-phenyl)-propyl]-methyl-amino}-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
11 β -{5-[methyl-(4-methyl-pentyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

Die vorliegende Erfindung betrifft außer diesen Verbindungen der allgemeinen Formel I auch deren physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren, diese Verbindungen der allgemeinen Formel I inclusive der Additionssalze enthaltende pharmazeutische Präparate sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Zur Bildung von Säureadditionssalzen sind anorganische und organische Säuren geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Als Additionssalze mit Säuren sind insbesondere die Hydrochloride, Hydrobromide, Acetate, Citrate, Oxalate, Tartrate und die Methansulfonate zu nennen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen Verbindungen mit starker antiestrogener Wirksamkeit dar.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich zum einen Teil um reine Anti-estrogene oder zum anderen Teil um sogenannte Partialantagonisten, d. h. um Antiestrogene mit estrogener Partialwirkung wie das Tamoxifen oder das Raloxifen. Im Gegensatz zum Tamoxifen tritt bei den Partialantagonisten der allgemeinen Formel I deren agonistische, estrogener Wirkung gewebeselektiv auf. Insbesondere tritt die agonistische Wirkung am Knochen, im Herz-Kreislaufsystem und im ZNS (Zentrales Nervensystem) auf. Insbesondere tritt am Uterus keine oder nur geringe agonistische Wirkung auf.

Verbindungen mit antiestrogenen Eigenschaften, d.h. Stoffe mit Hemmwirkungen gegenüber Estrogenen, sind bereits zahlreich beschrieben worden.

In 11-Stellung einen β -ständigen Substituenten tragende Estratriene, die unter anderen auch antiestrogene Wirkung aufweisen, gehen beispielsweise aus folgenden Patentanmeldungen bzw. Patenten hervor:

WO 98/28324, EP-A 0 850 647, EP-A 0 629 635, WO 93/13123, EP-A 0 558 416, EP-A 0 471 612, EP-A 0 384 842, EP-B 0 097 572.

Weiterhin sind die aus der EP 0 138 504 B1 hervorgehenden Steroid-Derivate zu erwähnen. Das 7α -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylsulfinyl)-n-nonyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol befindet sich gegenwärtig in klinischer Entwicklung für hormonabhängige Tumoren (Brustkrebs).

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die Sexualsteroid-Inhibitoren enthalten, welche ein steroidales Grundgerüst, das eine 7α -Seitenkette bei gleichzeitiger Anwesenheit mindestens eines weiteren Substituenten in Position 14, 15 oder 16 aufweist, sind Gegenstand der EP-A 0 376 576.

Antiestrogen wirksame Estratriene, die ein 11β -Fluoratom tragen können und in Position 7 eine α -ständige Seitenkette tragen, die eine Imino- und eine Schwefelfunktion aufweist und die endständig funktionalisiert ist, sind in der WO 98/07740 beschrieben.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um Verbindungen mit starker antiestrogener Wirkung nach peroraler Applikation.

Der Antiuteruswachstumstest bei der infantilen Ratte, s.c. und p.o. (Test auf antiestrogene Wirkung in-vivo) belegt die antiestrogene Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Test wird wie nachstehend beschrieben durchgeführt:

Uteruswachstumstest bei der infantilen Ratte (antiestrogene Wirkung)

Prinzip der Methode

Bei Nagern reagiert der Uterus auf die Applikation von estrogenen mit einer Gewichtszunahme (sowohl Proliferation als auch Wassereinlagerung). Dieses Wachstum ist durch gleichzeitige Gabe antiestrogen-wirkender Verbindungen dosisabhängig zu hemmen.

Versuchsdurchführung

Tiere:

Infantile weibliche Ratten im Gewicht von 35-45 g bei Versuchsbeginn, pro Dosis 5-6 Tiere.

Formulierung und Applikation der Substanzen:

Für die p.o. Applikation werden die Substanzen in 1 Teil Ethanol (E) gelöst und mit 9 Teilen Erdnußöl (EÖ) aufgefüllt.

Versuchsansatz

Die gerade von den Müttern abgesetzten jungen Ratten werden zur Eingewöhnung einen Tag vor Behandlungsbeginn geliefert und sofort mit Futter - auch in dem Tierkäfig - versorgt.

Die Behandlung erfolgt dann täglich einmal über 3 Tage in Kombination mit 0,5 µg Estradiolbenzoat (EB). EB wird immer subcutan (s.c.) appliziert, während die Testsubstanz p.o. (peroral) verabreicht wird. 24 Stunden nach der letzten Applikation werden die Tiere gewogen, getötet und die Uteri entnommen. Von den präparierten Uteri werden die Feuchtgewichte (ohne Inhalt) ermittelt.

Kontrollen

negative Kontrolle: Vehikel (E/EÖ), 0,2 ml/Tier/Tag

positive Kontrolle: 0,5 µg EB/0,1 ml/Tier/Tag

Auswertung

Von den relativen Organgewichten (mg/100 g Körpergewicht) werden für jede Gruppe die Mittelwerte mit Standardabweichung (X+SD), sowie die Signifikanz der Unterschiede zur Kontrollgruppe (EB) im Dunnett-Test ($p<0.05$) ermittelt. Die Berechnung der Hemmung (in %) gegenüber der EB-Kontrolle erfolgt mit einem Programm. Die relativen Wirksamkeiten der Prüfsubstanzen werden durch eine Kovarianz- und Regressionsanalyse ermittelt.

Als reine Antiestrogene im Sinne vorliegender Erfindung sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I anzusehen, die im in-vivo Test auf estrogene Wirkung keine oder bestenfalls nur geringfügige agonistische Wirkung zeigen.

Mittels der nachstehend beschriebenen Methode lässt sich der estrogene Effekt erfundungsgemäßer Verbindungen auf den Knochen ermitteln. Bei selektiv estrogen

wirksamen Verbindungen werden bei vergleichbaren Dosierungen am Knochen protektive Effekte beobachtet, während am Uterus keine oder bestenfalls eine geringfügige Stimulierung festgestellt wird.

Knochenuntersuchungen

Methode

3 Monate alte weibliche Ratten werden ovariektomiert und unmittelbar nach der Operation 28 Tage lang 1mal täglich mit der Testverbindung behandelt. Die Applikation erfolgt subcutan in Rizinusöl/Benzylbenzoat oder Arachisöl/Ethanol. Die Tiere werden am Tag nach der letzten Applikation getötet und Femur, Tibia sowie die Uteri entnommen. Die Uteri werden gewogen, fixiert und für histologische Untersuchungen aufgearbeitet. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgt ex vivo an präparierten Langknochen mittels pQCT (Quantitative Computertomographie). Die Messungen werden im Abstand von 5 - 7 mm vom Gelenkkopf am distalen Femur oder der proximalen Tibia durchgeführt.

Alternativ wird die Wirkung am Knochen durch Ausmessen der trabekulären Knochenfläche der sekundären Spongiosa an histologischen Präparaten des distalen Femur oder der proximalen Tibia festgestellt. Das Ergebnis wird als prozentualer Anteil der trabekulären Knochenfläche an der ausgemessenen Gesamtknochenfläche ausgedrückt (TB/BV). Die mittels QCT gemessene Knochendichte und die am histologischen Schnitt ermittelte trabekuläre Knochenfläche korrelieren gut miteinander. Ein Vergleich beider Messgrößen ist deshalb zulässig.

Der Übergang zwischen den reinen Antiestrogenen und den Partialagonisten, den gewebeselektiven Estrogenen, ist fließend. Verbindungen, die eine geringfügige agonistische Wirkung aufweisen, können ebenso in den nachfolgend für die reinen Antiestrogene genannten Indikationen verwendet werden

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere wenn es reine Antiestrogene sind, eignen sich zur Therapie von estrogen-abhängigen Erkrankungen, zum Beispiel Mammacarcinom (second-line Therapie des Tamoxifen-resistenten Mammacarinoms; zur adjuvanten Behandlung des Mammacarinoms anstelle von Tamoxifen), Endometriumcarcinom, Prostatacarcinom, Prostatahyperplasie, anovulatorische Infertilität und Melanom.

Die reinen Antiestrogene der allgemeinen Formel I können außerdem als Komponente in den in der EP 346 014 B1 beschriebenen Produkten verwendet werden, die ein Estrogen und ein

reines Antiestrogen enthalten, und zwar zur gleichzeitigen, sequentiellen oder getrennten Verwendung für die selektive Estrogentherapie peri- oder postmenopausaler Frauen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, insbesondere wenn es sich um reine Antiestrogene handelt, können gemeinsam mit Antigestagenen (kompetitiven Progesteronantagonisten) zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren verwendet werden (EP 310 542 A).

Weitere Indikationen, in denen die Verbindungen der allgemeinen Formel zum Einsatz kommen können, ist der männliche Haarausfall, eine diffuse Alopecie, eine durch eine Chemotherapie hervorgerufene Alopecie sowie Hirsutismus (Hye-Sun Oh und Robert C. Smart, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 (1996) 12525 - 12530).

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung der Endometriose und von Endometrialkarzinomen verwendet werden.

Ferner kann man die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen für die männliche und weibliche Fertilitätskontrolle einsetzen (männliche Fertilitätskontrolle: DE-A 195 10 862.0).

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit gewebeselektiver estrogener Partialwirkung können in erster Linie zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose und zur Herstellung von Präparaten für die Substitutionstherapie in der Prae-, Peri- und Postmenopause (HRT = Hormone Replacement Therapy; Hormonersatz-Therapie) Verwendung finden (Black, L.J., Sato, M., Rowley, E.R., Magee, D.E., Bekele, A., Williams, D.C., Cullinan, G.J., Bendele, R., Kauffman, R.F., Bensch, W.R., Frolik, C.A., Termine, J.D. und Bryant, H.U.: Raloxifene [LY 139481 HCl] prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats; J. Clin. Invest. 93: 63 - 69, 1994).

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren davon) enthalten und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von estrogenabhängigen Krankheiten und Tumoren und von Arzneimitteln für die Hormonsubstitutions-Therapie (HRT).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Säureadditionssalze sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Säureadditionssalze, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff.; H.v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind. Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1971.

Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan, verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden. Die zu verabreichende Menge der Verbindungen schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustandes und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,1-25 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,5-5 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen. Beim Menschen entspricht dies einer täglichen Dosis von 5 bis 1250 mg.

Die bevorzugte tägliche Dosierung beim Menschen ist 50 bis 200 mg. Dies gilt insbesondere für die Tumortherapie.

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragées usw. in Frage. die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelantine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten. Die einzelnen Dosierungseinheiten für die orale Applikation können beispielsweise 5 bis 500 mg des Wirkstoffs enthalten.

Um eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinclathrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten von diesen umgesetzt (PCT/EP95/02656).

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsamenöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in Form einer Lösung formuliert werden, die für die orale Verabreichung bestimmt ist und die neben der aktiven Verbindung der allgemeinen Formel I enthält

- a) ein pharmazeutisch verträgliches Öl und/oder
- b) eine pharmazeutisch verträgliche lipophile oberflächenaktive Substanz und/oder
- c) eine pharmazeutisch verträgliche hydrophile oberflächenaktive Substanz und/oder
- d) ein pharmazeutisch verträgliches wassermischbares Lösungsmittel.

Hierzu wird außerdem auf die WO 97/21440 verwiesen.

Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Für die Herstellung von mit aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I beladenen Intravaginal- (z.B. Vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z.B. Pessare, Spiralen) eignen sich verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylenvinylacetat, Polyethylen oder Polypropylen.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können wie nachstehend beschrieben hergestellt werden. Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

Durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung analoger Reagenzien zu den in den Beispielen enthaltenen Angaben lassen sich weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

Diejenigen Seitenketten R^{11} , die keine Schwefelfunktion enthalten, lassen sich analog wie die entsprechenden 7 α -ständigen Seitenketten der in der PCT/EP98/08470 beschriebenen Verbindungen aufbauen, wobei jetzt von dem hier in Beispiel 1d beschriebenen 11 β -(5-Chlorpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol bzw. Beispiel 3a beschriebenen 11 β -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol auszugehen ist.

Eine Thiobrücke in der Seitenkette kann mit Natriumperiodat zum Sulfoxid oxidiert werden; mit einer Persäure als Oxidationsmittel, z.B. *m*-Chlorperbenzoësäure, werden aus den Sulfiden die Sulfone erhalten.

Die Verseifung von Estergruppierungen sowie Veresterung und Veretherung freier Hydroxygruppen erfolgt jeweils nach etablierten Verfahren der organischen Chemie. Durch Beachtung der unterschiedlichen Reaktivität der veresterten und freien 3- und 17-Hydroxygruppe lassen sich die 3,17-Diester selektiv in 3-Position spalten und die 3-Hydroxy-17-acyloxy-Verbindung lässt sich dann gezielt in 3-Position weiter funktionalisieren; genauso gut ist es möglich, die 3,17-Dihydroxyverbindung selektiv nur in 3-Position zu verestern oder zu verethern und dann gezielt in 17-Position einen anderen als bereits in 3-Stellung sich befindenden Rest einzuführen.

Die Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ebenfalls nach gängigen Verfahren aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1

11β -[5-(Methyl{3-[$(4,4,5,5,5$ -pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

a) 11β -[5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-5 α -estr-9-en-5,17 β -diol

1,82 g Magnesium in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff mit einer Lösung von 21,1 g 1-Brom-5-*tert*-butyldimethylsilyloxpantan [Tetrahedron Letters 1982, 4147-4150] in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran zum Grignardreagenz umgesetzt. Bei 0 °C gibt man 0,25 g Kupfer-(I)-chlorid hinzu und röhrt 15 Minuten nach, bevor man eine Lösung von 9,36 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylendioxy)-5,10 α -epoxy-5 α -estr-9(11)-en-17 β -ol [Neef G. et. al., Tetrahedron, (1993), 49, S. 833-840)] in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran so zutropft, dass die Innentemperatur nicht über 8 °C ansteigt. Nach beendet Zugabe wird für 90 Minuten bei Eisbadkühlung nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch unter Röhren auf gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten Essigesterphasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten liefert 5,02 g 11β -[5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-5 α -estr-9-en-5,17 β -diol als Schaum.

b) 17 β -Hydroxy- 11β -(5-hydroxypentyl)estra-4,9-dien-3-on

4,96 g 11β -[5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-5 α -estr-9-en-5,17 β -diol in 36 ml Tetrahydrofuran werden mit 40 ml Eisessig und 20 ml Wasser 3 Stunden bei 50 °C Badtemperatur unter Stickstoff gerührt. Dann wird vorsichtig auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natrium-chloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Durch präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aceton als Eluenten erhält man 3,57 g 17 β -Hydroxy- 11β -(5-hydroxypentyl)estra-4,9-dien-3-on als Schaum.

c) 11β -(5-Hydroxypentyl)-9 ζ -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

Eine Lösung von 1,08 g 17 β -Hydroxy- 11β -(5-hydroxypentyl)estra-4,9-dien-3-on in 19 ml Ethanol wird mit 0,19 g Palladium auf Aktivkohle 20 Stunden bei 100 °C Badtemperatur

unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird über Celite filtriert, mit Essigester nachgewaschen, das Filtrat zur Trockne eingeengt und an Kieselgel mit Hexan/Aceton chromatographiert. Umkristallisation aus Methylenchlorid führt zu 0,46 g 11β -(5-Hydroxypentyl)-9 ξ -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol vom Schmelzpunkt 152 °C.

d) 11β -(5-Chlorpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

426 mg 11β -(5-Hydroxypentyl)-9 ξ -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol werden in 7,2 ml Tetrachlorkohlenstoff und 2,4 ml Acetonitril suspendiert, mit 682 mg Triphenyl-phosphin versetzt und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Methylenchlorid versetzt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Durch präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigester kann das 9 β -Isomere abgetrennt werden. Anschließende Kristallisation aus Methylenchlorid liefert 238 mg 11β -(5-Chlorpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol vom Schmelzpunkt 159 °C.

e) 11β -[5-(Methyl{3-[$(4,4,5,5,5$ -pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

189 mg 11β -(5-Chlorpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol werden in 3 ml getrocknetem Dimethylformamid gelöst, mit 598 mg Methyl{3-[$(4,4,5,5,5$ -pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amin [DE 196 35 525.7] versetzt und 24 Stunden bei 100 °C unter Stickstoff gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt ist, wird mit Essigester verdünnt, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach präparativer Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester/Methanol als Eluenten erhält man 222 mg 11β -[5-(Methyl{3-[$(4,4,5,5,5$ -pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = + 72,1^\circ$ ($c = 0,172$ in Chloroform).

Beispiel 2

11β -(5-{3-[$(4,4,5,5,5$ -Pentafluorpentyl)sulfanyl]propylamino}pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

98 mg 11β -(5-Chlorpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol werden in 1,5 ml getrocknetem Dimethylformamid gelöst, mit 3 ml 3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]-propylamin versetzt und 16 Stunden bei 80 °C Badtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird mit Essigester verdünnt, einmal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol unter Zusatz von Ammoniak führt zu 31 mg 11β -(3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]propylamino}pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Schaum.

Beispiel 3

11β -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

a) 11β -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

1,46 g 11β -(5-Chlorpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol werden in 24 ml Ethylmethylketon gelöst, mit 1,82 g Natriumiodid versetzt und über Nacht bei 90 °C Badtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Natriumthiosulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 1,86 g 11β -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Rohprodukt, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wird.

b) 11β -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

1,0 g 11β -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol und 2,47 g Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amin werden in 21 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol

als Eluenten liefert 0,69 g 11β -[5-(Methyl{3-[(2-pyridyl-methyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = +62,2^\circ$ ($c = 0,519$ in Chloroform).

Beispiel 4

11β -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

250 mg 11β -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol werden in 8,1 ml Methanol und 0,44 ml Wasser gelöst, mit 161 mg Natriummetaperiodat versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenechlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulen-chromatographie an Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol als Eluenten liefert 53 mg 11β -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = +58,9^\circ$ ($c = 0,501$ in Chloroform).

Beispiel 5

11β -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

839 mg 11β -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol und 1,42 g Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amin werden in 18 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 30 Minuten bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf halbgesättigte Natriumchlorid-lösung gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchroma-tographie an Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol als Eluenten liefert 0,94 g 11β -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = +75,0^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

Beispiel 6

11β -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

630 mg 11β -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol werden in 17,4 ml Methanol und 0,95 ml Wasser gelöst, mit 329 mg Natriummetaperiodat versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenechlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulen-chromatographie an Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol als Eluenten liefert 216 mg 11β -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = + 54,1^\circ$ ($c = 0,501$ in Chloroform).

Beispiel 7

11β -{5-[(2S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

820 mg 11β -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol und 458 mg (S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl}pyrrolidin werden in 16 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 3 Stunden bei 90 °C Badtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktions-lösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol als Eluenten liefert 561 mg 11β -{5-[(2S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = + 33,1^\circ$ ($c = 0,5195$ in Chloroform).

Beispiel 8

11β -{5-[(2S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

975 mg 11β -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol und 540 mg (S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfinylmethyl}pyrrolidin werden in 19 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 3 Stunden bei 90 °C Badtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktions-lösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf halbgesättigte Natriumchloridlösung

gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Chromatographie an Kieselgel mit Methylen-chlorid/Methanol liefert 222 mg $11\beta\text{-}\{5\text{-(2S)-2-}\{\text{[4-(Trifluormethyl)phenyl}sulfanyl-methyl\}pyrrolidin-1-yl]pentyl\}\text{estr}-1,3,5(10)\text{-trien-3,17}\beta\text{-diol}$ als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = +42,6^\circ$ ($c = 0,5145$ in Chloroform).

Beispiel 9

$11\beta\text{-}\{4\text{-[2-(Methyl}\{3\text{-[}(4,4,5,5,5\text{-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl\}amino)ethyl]phenyl\}\text{estr}-1,3,5(10)\text{-trien-3,17}\beta\text{-diol}$

a) $11\beta\text{-}\{4\text{-[2-(}tert\text{-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]phenyl\}\text{-3,3-(2,2-dimethyltrimethylen-dioxy)-5}\alpha\text{-estr-9-en-5,17}\beta\text{-diol}$

1,94 g Magnesiumspäne werden unter Stickstoff in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und mit ca. 2,5 g 1-Brom-4-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]benzol in 4 ml absolutem Tetrahydrofuran sowie einer Spatelspitze Iod versetzt. Nachdem die Reaktion angesprungen ist, werden die restlichen 22,8 g 1-Brom-4-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]benzol in 36 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und nach beendeter Zugabe für 1 Stunde bei 80°C gerührt. Dann wird auf 0°C abgekühlt, mit 267 mg Kupfer-(I)-chlorid versetzt und 30 Minuten in der Kälte nachgerührt. Anschließend wird bei Eisbadkühlung 10 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylendioxy)-5,10 α -epoxy-5 α -estr-9(11)-en-17 β -ol so zugetropft, dass die Innentemperatur $+8^\circ\text{C}$ nicht übersteigt. Nach 2 Stunden Röhren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch in gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten führt zu 11,97 g $11\beta\text{-}\{4\text{-[2-(}tert\text{-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]phenyl\}\text{-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-5}\alpha\text{-estr-9-en-5,17}\beta\text{-diol}$.

b) $17\beta\text{-Hydroxy-}11\beta\text{-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on}$

11,27 g $11\beta\text{-}\{4\text{-[2-(}tert\text{-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]phenyl\}\text{-3,3-(2,2-dimethyltrimethylendioxy)-5}\alpha\text{-estr-9-en-5,17}\beta\text{-diol}$ werden in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 86 ml Eisessig sowie 43 ml Wasser versetzt und 1 Stunde bei 50°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung vorsichtig in eiskalte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit gesättigter

Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält nach präparativer Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aceton als Eluenten 6,73 g 17β -Hydroxy- 11β -[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on als Schaum.

c) 11β -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]- 17β -hydroxyestra-4,9-dien-3-on

6,32 g 17β -Hydroxy- 11β -[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on werden in 160 ml Methylenchlorid gelöst, mit 7,65 g Triphenylphosphin sowie 16,1 ml Perchlор-aceton versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und an Kieselgel mit Hexan/Essigester sowie Methylenchlorid/Methanol als Eluenten chromatographiert. Man erhält 3,19 g 11β -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]- 17β -hydroxyestra-4,9-dien-3-on als Schaum.

d) 11β -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3, 17β -diol

Eine Lösung von 2,94 g 11β -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]- 17β -hydroxyestra-4,9-dien-3-on in 70 ml Ethanol wird mit 458 mg Palladium auf Aktivkohle 5 Stunden bei 100 °C Badtemperatur unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird über Celite filtriert, mit Ethanol nachgewaschen und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten liefert 522 mg 11β -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3, 17β -diol als Schaum.

e) 11β -[4-(2-Iodethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3, 17β -diol

312 mg 11β -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3, 17β -diol werden in 5 ml Ethylmethylketon gelöst, mit 341 mg Natriumiodid versetzt und 16 Stunden bei 90 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Thiosulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 382 mg 11β -[4-(2-Iodethyl)phenyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3, 17β -diol als Rohprodukt, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

f) 11β -{4-[2-(Methyl{3-[$(4,4,5,5,5$ -pentafluor-pentyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3, 17β -diol

382 mg 11β -[4-(2-Iodethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3, 17β -diol und 603 mg Methyl{3-[$(4,4,5,5,5$ -pentafluor-pentyl)sulfanyl]propyl}amin werden in 7,5 ml N-Methylpyrrolidon

gelöst und 150 Minuten bei 90 °C Badtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf verdünnte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten liefert 180 mg 11β-{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]-propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = -14,4^\circ$ ($c = 0,502$ in Chloroform).

Beispiel 10

11β-{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol

205 mg 11β-[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol und 633 mg Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amin werden in 5 ml Dimethyl-formamid gelöst, 5 Stunden bei 90 °C Badtemperatur und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in halbgesättigte Natriumchlorid-Lösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten chromatographiert. Man erhält 54 mg 11β-{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]-phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = -12,9^\circ$ ($c = 0,509$ in Chloroform).

Beispiel 11

11β-{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol

a) 11β-[4-(2-Hydroxyethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol

Eine Lösung von 11,7 g 17β-Hydroxy-11β-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on in 295 ml Methanol wird mit 8,54 g Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (20%) und 2,16 g Magnesiumoxid 5 Stunden bei 70 °C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird über Celite filtriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan/Aceton als Eluenten chromatographiert. Man erhält 4,54 g 11β-[4-(2-

Hydroxyethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = -175,5^\circ$ ($c = 0,502$ in Pyridin).

b) 11 β -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

4,50 g 11 β -[4-(2-Hydroxyethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol werden in 114 ml Methylenchlorid gelöst und nacheinander mit 5,45 g Triphenylphosphin und 11,5 ml Perchlорaceton versetzt. Anschließend wird 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten chromatographiert. Man erhält 4,02 g 11 β -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = +10,7^\circ$ ($c = 0,503$ in Chloroform).

c) 11 β -[4-(2-Iodethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

411 mg 11 β -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol werden in 6,5 ml Ethylmethylketon gelöst, mit 449 mg Natriumiodid versetzt und 16 Stunden bei 90 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in verdünnte Natriumchlorid-lösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Thiosulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 479 mg 11 β -[4-(2-Iodethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Rohprodukt, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

d) 11 β -{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

470 mg 11 β -[4-(2-Iodethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol und 554 mg Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amin werden in 9 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 2 Stunden bei 90 °C gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raum-temperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten liefert 93 mg 11 β -{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)-ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = -31,8^\circ$ ($c = 0,513$ in Chloroform).

$11\beta\text{-}\{4\text{-[2-(Methyl\{3-[2-pyridylmethyl]sulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl\}estra-1,3,5(10)\text{-trien-3,17}\beta\text{-diol}$

68 mg $11\beta\text{-}\{4\text{-[2-(Methyl\{3-[2-pyridylmethyl]sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl\}estra-1,3,5(10)\text{-trien-3,17}\beta\text{-diol}$ werden in 2 ml Methanol und 0,12 ml Wasser gelöst, mit 28 mg Natriummetaperiodat versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenechlorid extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenechlorid / Methanol unter Zusatz von Ammoniak als Laufmittel gereinigt. Man erhält 31 mg $11\beta\text{-}\{4\text{-[2-(Methyl\{3-[2-pyridylmethyl]sulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl\}estra-1,3,5(10)\text{-trien-3,17}\beta\text{-diol}$ als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = -33,3^\circ$ ($c = 0,51$ in Chloroform).

Beispiel 13

$11\beta\text{-}\{4\text{-[2-(Methyl\{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl\}estra-1,3,5(10)\text{-trien-3,17}\beta\text{-diol}$

466 mg $11\beta\text{-}[4\text{-[2-Iodethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)\text{-trien-3,17}\beta\text{-diol}$ und 359 mg $Methyl\{3\text{-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl\}amin$ werden in 9 ml N-Methyl-pyrrolidon gelöst und 4 Stunden bei 40°C Badtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf halb-gesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulen-chromatographie an Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol als Eluenten liefert 256 mg $11\beta\text{-}\{4\text{-[2-(Methyl\{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl\}-estra-1,3,5(10)\text{-trien-3,17}\beta\text{-diol}$ als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = -20,2^\circ$ ($c = 0,505$ in Chloroform).

Beispiel 14

$11\beta\text{-}\{4\text{-[2-(Methyl\{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl\}estra-1,3,5(10)\text{-trien-3,17}\beta\text{-diol}$

100 mg $11\beta\text{-}\{4\text{-[2-(Methyl\{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl\}estra-1,3,5(10)\text{-trien-3,17}\beta\text{-diol}$ werden in 2,6 ml Methanol und 0,15 ml Wasser

gelöst, mit 36 mg Natriummetaperiodat versetzt und 4 Stunden bei Raum-temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol unter Zusatz von Ammoniak als Laufmittel gereinigt. Man erhält 48 mg 11β -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfinyl]propyl}amino)ethyl]-phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als Schaum, $[\alpha]_D^{22} = -28,8^\circ$ ($c = 0,511$ in Chloroform).

Herstellung der Reagentien

3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]propylamin

25 g S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)thioacetat [Singh S. M. et. al., Tet. Lett., (1994), 35, S. 9141-9144] werden bei 0 °C in 250 ml absolutem Acetonitril vorgelegt und tropfenweise mit 39,2 ml einer 30 %igen Natriummethylatlösung versetzt. Es wird noch 15 Minuten in der Kälte nachgerührt, bevor 23,2 g 3-Brompropylamin Hydrobromid portionsweise eingetragen werden. Anschließend wird 1 Stunde bei 0 °C nachgerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach präparativer Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol unter Zusatz von Ammoniak als Eluenten, erhält man 22,54 g 3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]propylamin.

Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amin

a) S-(2-Pyridylmethyl)thioacetat

10,0 g 2-(Chlormethyl)pyridin Hydrochlorid werden in 100 ml Aceton vorgelegt, mit 14,0 g Kaliumthioacetat versetzt und bei 80 °C 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und auf Wasser gegeben. Es wird dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten org-anischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach präparativer Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten erhält man 9,78 g S-(2-Pyridylmethyl)thioacetat.

b) 2-[(3-Chlorpropyl)sulfanyl)methyl]pyridin

9,78 g S-(2-Pyridylmethyl)thioacetat in 90 ml absolutem Methanol werden unter Eisbadkühlung tropfenweise mit 10,9 ml einer 30 %igen methanolischen Natrium-methylatlösung versetzt und nach beendeter Zugabe 20 Minuten nachgerührt. Dann wird bei 4 °C 8,6 ml 1-Brom-3-chlorpropan zugetropft und 2 Stunden in der Kälte und 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird das Reaktions-gemisch auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten liefert 11,7 g 2-[(3-Chlor-propyl)sulfanyl]pyridin.

c) Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amin

In einem Druckgefäß werden 5,85 g 2-[(3-Chlorpropyl)sulfanyl]pyridin in 33,5 ml Tetrahydrofuran mit 11,7 g Natriumiodid versetzt. Anschließend werden bei –20 °C 17,05 g Methylamin einkondensiert und über Nacht im Druckgefäß auf 50 °C Badtemperatur erwärmt. Nachdem das Reaktionsgefäß bei –20 °C geöffnet wurde, lässt man auf Raumtemperatur kommen, um überschüssiges Methylamin abdampfen zu lassen. Die Reaktionslösung wird in verdünnte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 5,7 g Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}-amin als Rohprodukt.

Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amin

a) 1-[(3-Brompropyl)sulfanyl]methyl]-4-(trifluormethyl)benzol

25,0 g 4-(Trifluormethyl)benzylbromid werden in 84 ml Acetonitril vorgelegt, mit 8,3 ml Trimethylensulfid versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt und an Kieselgel mit Hexan/ Methylenchlorid chromatographiert. Man erhält 29,47 1-[(3-Brompropyl)sulfanyl-methyl]-4-(trifluormethyl)benzol als Öl.

b) Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amin

Zu einer Lösung von 10,0 g 1-[(3-Brompropyl)sulfanyl]methyl]-4-(trifluormethyl)benzol in 37,0 ml Tetrahydrofuran werden bei –20 °C 18,8 g Methylamin kondensiert und über Nacht im Druckgefäß bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Reaktions-gefäß bei –20 °C geöffnet wurde, lässt man auf Raumtemperatur kommen, um überschüssiges Methylamin

abdampfen zu lassen. Die Reaktionslösung wird in verdünnte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenechlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 8,32 g Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amin als Rohprodukt.

1-Brom-4-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]benzol

70 g 2-(4-Bromphenyl)ethanol werden in 350 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 4,97 g Imidazol versetzt. Anschließend werden 55 g *tert*-Butyldimethylsilyl-chlorid in 230 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und 90 Minuten bei Raum-temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten liefert 111 g 1-Brom-4-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]benzol als klares Öl.

(S)-2-{{[4-(Trifluormethyl)phenyl}sulfanyl)methyl}pyrrolidin

a) (S)-*tert*-Butyl-2-{{[4-(trifluormethyl)phenyl}sulfanyl)methyl}pyrrolidin-1-carboxylat

Zu einer Lösung aus 1,4 g 4-(Trifluormethyl)thiophenol in 15 ml absolutem Aceton werden unter Inertgas bei 0 °C 1,93 ml einer 30 %igen Natriummethylatlösung langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Minuten in der Kälte nachgerührt, bevor 1,85 g (S)-*tert*-Butyl-2-(brommethyl)pyrrolidin-1-carboxylat [Katzenellenbogen J. A. et. al.; J. Med. Chem. (1994), 37, S. 928-937] in 5 ml absolutem Aceton zugetropft werden. Anschließend wird 30 Minuten in der Kälte und 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktions-gemisch auf Wasser gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten liefert 1,8 g (S)-*tert*-Butyl-2-{{[4-(trifluormethyl)phenyl}sulfanyl)methyl}pyrrolidin-1-carboxylat als Öl.

b) (S)-2-{{[4-(Trifluormethyl)phenyl}sulfanyl)methyl}pyrrolidin

920 mg (S)-*tert*-Butyl-2-{{[4-(trifluormethyl)phenyl}sulfanyl)methyl}pyrrolidin-1-carboxylat, werden zu einer auf 0 °C gekühlten Mischung aus 7,2 ml Trifluoressig-säure, 0,22 ml Triisopropylsilan und 0,30 ml Wasser gegeben und für 1 Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit 10%iger Kaliumhydroxidlösung auf pH 10 eingestellt, dreimal mit Methylenechlorid extrahiert, mit gesättigter Natrium-chloridlösung gewaschen,

über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 458 mg (S)-2-{{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfinylmethyl}-pyrrolidin als Rohprodukt.

(S)-2-{{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfinylmethyl}pyrrolidin

a) (S)-*tert*-Butyl-2-{{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-carboxylat

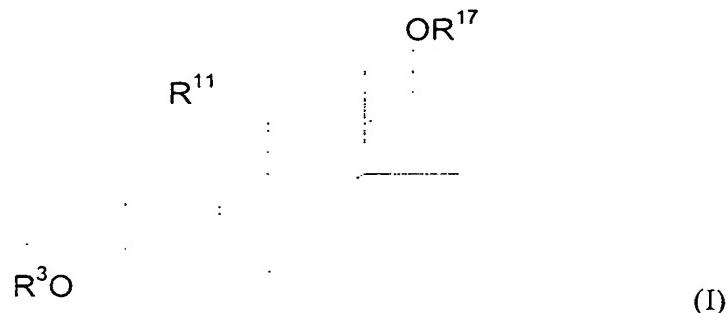
1,0 g (S)-*tert*-Butyl-2-{{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-carboxylat wird in 48 ml Methanol und 2,6 ml Wasser gelöst, mit 833 mg Natriummetaperiodat versetzt, 2 Tage bei Raumtemperatur und 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenechlorid extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch präparative Säulenchromatographie mit Hexan/Aceton als Eluenten gereinigt. Man erhält 929 mg (S)-*tert*-Butyl-2-{{[4-(trifluormethyl)phenyl]-sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-carboxylat.

b) (S)-2-{{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfinylmethyl}pyrrolidin

920 mg (S)-*tert*-Butyl-2-{{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-carboxylat, werden zu einer auf 0 °C gekühlten Mischung aus 7,2 ml Trifluoressigsäure, 0,22 ml Triisopropylsilan und 0,30 ml Wasser gegeben, kurzzeitig auf Raumtemperatur erwärmt, bis das Edukt gelöst ist und dann für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit 10%iger Kaliumhydroxidlösung auf pH 10 eingestellt, dreimal mit Methylenechlorid extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 549 mg (S)-2-{{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfinyl}pyrrolidin als Rohprodukt.

Patentansprüche:

1. 11 β -langkettig-substituierte Estratriene der allgemeinen Formel I



worin

R^3 ein Wasserstoffatom, einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Teilformel $R^{3'}-C(O)-$, worin $R^{3'}$ ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest ist, bedeutet,

R^{11} einen Rest der Formel $-A-B-Z-R^{20}$ bedeutet,

worin

A für eine direkte Bindung und

B für eine gerad- oder verzweigtkettige Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylengruppe mit 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen oder

A für einen Phenylrest und

B für eine Methylen-, Ethylen-, Propylen- oder Trimethylengruppe oder

A für einen Phenoxyrest, wobei dieser über ein Kohlenstoffatom an das 11-Kohlenstoffatom des Steroids gebunden ist, und

B für eine Ethylengruppe

stehen, und

Z für $-\text{NR}^{21}-$ und R²¹ für eine C₁-C₃-Alkylgruppe stehen,

wobei R²⁰

ein Wasserstoffatom,

eine gerad- oder verzweigtkettige Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, wobei, wenn A eine direkte Bindung ist, R²⁰ und R²¹ aber beide nicht gleichzeitig Methyl, und, wenn A ein Phenylenoxyrest ist, R²⁰ und R²¹ beide nicht gleichzeitig jeweils Methyl oder Ethyl bedeuten, oder eine der Gruppierungen

-D-C_nF_{2n+1}, wobei D eine gerad- oder verzweigtkettige Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylengruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und n eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist,

D-Aryl, wobei D die bereits angegebene Bedeutung hat und Aryl für einen gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierten Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl- oder einen Heteroarylrest steht,

-L-CH=CF-C_pF_{2p+1}, wobei L eine gerad- oder verzweigtkettige Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylengruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen und p eine ganze Zahl von 1 bis 7 ist,

wobei in den drei vorstehenden Fällen in D bzw. L eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom, eine Sulfon- oder Sulfoxidgruppe ersetzt sein kann,

-D-O-(CH₂)_q-Aryl, wobei D und Aryl die bereits angegebenen Bedeutungen haben und q 0, 1, 2 oder 3 ist,

-D-O-(CH₂)_r-C_nF_{2n+1}, wobei D und n die bereits angegebenen Bedeutungen haben und r für eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht, bedeutet,

wobei außerdem in allen betreffenden vorstehenden Fällen R²¹ gemeinsam mit D unter Einschluß des Stickstoffatoms einen dann in 2- oder 3-Stellung substituierten Pyrrolidinring bilden kann,

oder

wenn A eine direkte Bindung oder ein Phenylenrest ist,

R²⁰ und R²¹ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Kettengliedern, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält und gegebenenfalls substituiert ist, bilden, und

R^{17} ein Wasserstoffatom oder einen Rest der Teilformel $R^{17'}-C(O)-$, worin $R^{17'}$ ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen ist.

2. 11 β -substituierte-Estratriene nach Anspruch 1, worin R^3 ein Wasserstoffatom ist.
3. 11 β -substituierte-Estratriene nach Anspruch 1, worin R^3 ein Benzoylrest ist.
4. 11 β -substituierte-Estratriene nach Anspruch 1, worin R^{17} ein Wasserstoffatom ist
5. 11 β -substituierte-Estratriene nach Anspruch 1, worin R^{11} aus der Gruppe der folgenden Seitenketten ausgewählt ist

$-(CH_2)_5N(CH_3)-(CH_2)_3S-(CH_2)_3C_2F_5$
 $-(CH_2)_5NH-(CH_2)_3S-(CH_2)_3C_2F_5$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)-(CH_2)_3S-CH_2-2\text{-Pyridyl}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)-(CH_2)_3SO-CH_2-2\text{-Pyridyl}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)-(CH_2)_3S-CH_2-p\text{-CF}_3\text{-Phenyl}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)-(CH_2)_3SO-CH_2-p\text{-CF}_3\text{-Phenyl}$
 $-(CH_2)_5-[2\text{-Pyrrolidin-1-yl}]-CH_2-S-p\text{-CF}_3\text{-Phenyl}$
 $-(CH_2)_5-[2\text{-Pyrrolidin-1-yl}]-CH_2-SO-p\text{-CF}_3\text{-Phenyl}$
 $p\text{-Phenylen-}(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_3S-(CH_2)_3C_2F_5$
 $p\text{-Phenylen-}(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_3SO-(CH_2)_3C_2F_5$
 $p\text{-Phenylen-}(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_3S-CH_2-2\text{-Pyridyl}$
 $p\text{-Phenylen-}(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_3SO-CH_2-2\text{-Pyridyl}$
 $p\text{-Phenylen-}(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_3S-CH_2-p\text{-CF}_3\text{-Phenyl}$
 $p\text{-Phenylen-}(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_3SO-CH_2-p\text{-CF}_3\text{-Phenyl}$

 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3C_2F_5$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_6C_2F_5$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_7C_2F_5$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_8C_2F_5$
 $-(CH_2)_6N(CH_3)(CH_2)_6C_2F_5$

$-(CH_2)_6N(CH_3)(CH_2)_7C_2F_5$
 $-(CH_2)_6N(CH_3)(CH_2)_8C_2F_5$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_2C_4F_9$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3C_6F_{13}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3C_8F_{17}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_6C_4F_9$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_6C_6F_{13}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_6C_8F_{17}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)H$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_9H$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)CH_2CH=CF-C_2F_5$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)CH_2CH=CF-C_3F_7$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)CH_2CH=CF-C_5F_{11}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)CH_2CH=CF-C_7F_{15}$
 $-(CH_2)_5\text{-}1\text{-Pyrrolidinyl}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3OPhenyl$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3OBenzyl$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3O(CH_2)_3C_2F_5$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3CH(CH_3)_2$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3\text{-Pyridyl}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3\text{-Phenyl}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_2\text{-p-Tolyl}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_2\text{-p-Ethoxyphenyl}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3\text{-p-Tolyl}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3\text{-p-Chlorphenyl}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3\text{-O-CH}_2\text{-Phenyl}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_2\text{-O-p-Br-Phenyl}$
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_2\text{-O-p-CF}_3\text{-Phenyl}$

6. 11β -langkettig substituierte Estratriene der allgemeinen Formel I, nämlich

11β -[5-(Methyl{3-[$(4,4,5,5,5$ -pentafluorpenty)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3, 17β -diol

11 β -{5-[3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]propylamino]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(2S)-2-[(4-(Trifluormethyl)phenyl)sulfanylmethyl]pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(2S)-2-[(4-(Trifluormethyl)phenyl)sulfinylmethyl]pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-nonyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(9,9,10,10,10-pentafluor-decyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{6-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{6-[methyl-(9,9,10,10,10-pentafluor-decyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -(5-(methyl-amino)-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -(5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-tridecafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluor-undecyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(3,3,4,4,5,5,6,6,6,6-nonafluor-hexyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(7,7,8,8,8-pentafluor-octyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{6-[methyl-(7,7,8,8,8-pentafluor-octyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluor-decyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,12-tridecafluor-dodecyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,14-heptadecafluor-tetradecyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3,4,4,5,5-hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Dodecafluor-oct-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-hexadecafluor-dec-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(3-phenoxy-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3-Benzyl-oxo-propyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5-pentafluoropentyloxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -[9-(4,4,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11 β -{5-[methyl-(2-p-tolyl-ethyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

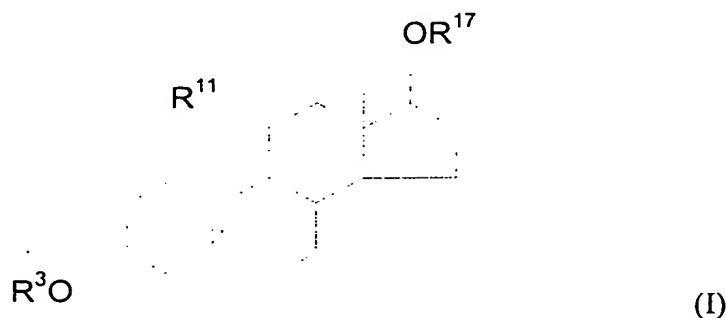
11 β -(5-{[2-(4-Ethoxy-phenyl)-ethyl]-methyl-amino}-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
11 β -{5-[methyl-(3-phenyl-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
11 β -{5-[methyl-(3-pyridin-3-yl-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
11 β -{5-[methyl-(3-p-tolyl-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
11 β -(5-{[3-(4-Chlor-phenyl)-propyl]-methyl-amino}-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
11 β -(5-{[3-(4-Ethoxy-phenyl)-propyl]-methyl-amino}-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
11 β -{5-[methyl-(4-methyl-pentyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

7. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

8. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

• Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 11 β -langkettig-substituierten Estratriene der allgemeinen Formel I



worin

R^{11} ein langkettiger, ein Stickstoff- sowie gegebenenfalls ein Schwefelatom aufweisender Rest ist, der außerdem endständig mit einer Perfluoralkylgruppe oder einem gegebenenfalls substituierten Arylrest funktionalisiert sein kann.

Die Verbindungen verfügen über antiestrogene oder gewebeselektive estrogene Eigenschaften und sind zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet.